

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-37761

(P2002-37761A)

(43) 公開日 平成14年2月6日(2002.2.6)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テマート\*(参考)

C 0 7 C 67/31

C 0 7 C 67/31

4 H 0 0 6

51/09

51/09

4 H 0 3 9

51/377

51/377

59/52

59/52

59/68

59/68

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-227530(P2000-227530)

(22) 出願日 平成12年7月24日(2000.7.24)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 石田 徹

山口県光市光井7丁目24番27号

(72) 発明者 磯上 泰志

大阪府豊中市北緑丘1丁目4番5-104号

(72) 発明者 西山 廣彦

大阪府高槻市庄所町5番地の30

(72) 発明者 田嶋 誠司

大阪府吹田市山田南50番 A-204号

(74) 代理人 100080791

弁理士 高島 一 (外2名)

最終頁に続く

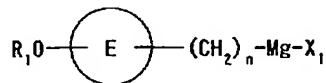
(54) 【発明の名称】  $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸化合物の製造法

(57) 【要約】

【課題】糖尿病治療薬などの医薬の原料中間体として有用な  $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸化合物の製造法を提供する。

【解決手段】式(I)

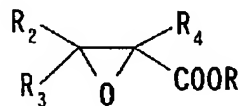
【化1】



【式中、 $R_1$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいシリル基を、環Eは芳香環を、 $n$ は1ないし4の整数を、 $X_1$ はハロゲン原子を示す。】で表される化合物またはその塩を、銅塩の存在下、式

(II)

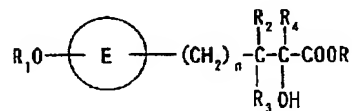
【化2】



【式中、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は、同一または異なって水素原

子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R$ は炭化水素基を示す。】で表される化合物またはその塩と反応させることを特徴とする式(III)

【化3】

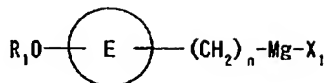


【式中、各記号は前記と同意義を示す。】で表される化合物またはその塩の製造法。

## 【特許請求の範囲】

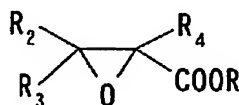
## 【請求項1】式(I)

## 【化1】



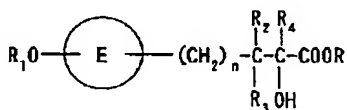
〔式中、 $R_1$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいシリル基を、環Eは芳香環を、 $n$ は1ないし4の整数を、 $X_1$ はハロゲン原子を示す。〕で表される化合物またはその塩を、銅塩の存在下、式(II)

## 【化2】



〔式中、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は、同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R$ は炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩と反応させることを特徴とする式(III)

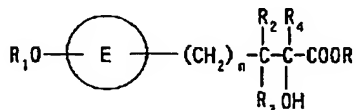
## 【化3】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の製造法。

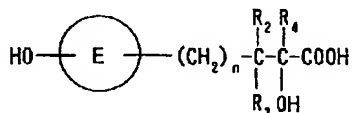
## 【請求項2】請求項1で得られた式(III)

## 【化4】



〔式中、 $R_1$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいシリル基を、環Eは芳香環を、 $n$ は1ないし4の整数を、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は、同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R$ は炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩を酸と接触させることを特徴とする、式(IV)

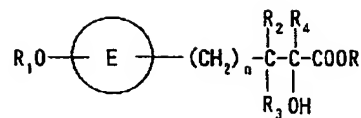
## 【化5】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の製造法。

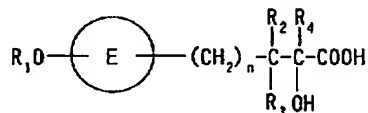
## 【請求項3】請求項1で得られた式(III)

## 【化6】



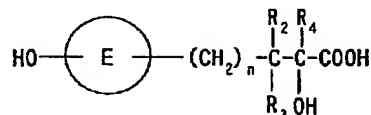
〔式中、 $R_1$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいシリル基を、環Eは芳香環を、 $n$ は1ないし4の整数を、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は、同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R$ は炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩を塩基と接触させて、式(V)

## 【化7】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩を製造し、これを酸と接触させることを特徴とする、式(IV)

## 【化8】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の製造法。

【請求項4】2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸n-ブチル、その塩またはその光学活性体。

【請求項5】2-ヒドロキシ-5-(4-tert-ブトキシフェニル)ペンタン酸n-ブチル、その塩またはその光学活性体。

【請求項6】2-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンタン酸、その塩またはその光学活性体。

【請求項7】2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸、その塩またはその光学活性体。

【請求項8】2-ヒドロキシ-5-(4-tert-ブトキシフェニル)ペンタン酸、その塩またはその光学活性体。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、糖尿病治療薬などの医薬の原料中間体として有用な $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸化合物の製造法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】前記 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸化合物の製造法としては、例えばEP-A 612743、EP-A 710659、特開平10-84987、特開平10-120621、特開平10-120622、特開平10-182623、テトラヘドロン(Tetrahedron)

n)、アシメトリー (Asymmetry)、9巻、(1998)、27  
25頁に、 $\alpha$ -ケトエステルを還元する方法が記載されて  
いる。一方、テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron  
Letters)、28巻、18号、1993頁; プレティ  
ン デ ラ ソシエテ キミーク デ フランス (Bull  
etin de la Societe Chimique de France)、1  
号、1989年、130頁; ジャーナル オブ ケミカル  
ソサエティー (J. Chem. Soc.)、ケミカル コ  
ミュニケーション (Chem. Commun.)、1989年、3  
1頁には、エチルグリシデートを用いた $\alpha$ -ヒドロキシ  
カルボン酸化合物の製造法が記載されている。

## 【0003】

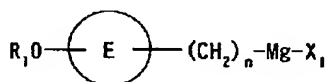
【発明が解決しようとする課題】糖尿病治療薬などの医  
薬の原料中間体として有用な $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸  
化合物を、高収率かつ簡便に得ることのできる工業的に  
有利な製造法が求められている。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、 $\alpha$ -ヒド  
ロキシカルボン酸化合物の製造法について、鋭意検討を  
行った結果、グリシデートを用いることによって、糖尿  
病治療薬などの医薬として有用なオキサゾリジンジオ  
ン誘導体の中間体である5-(4-ヒドロキシフェニル)  
-2-ヒドロキシペンタン酸を高収率かつ簡便に得ること  
ができることを見出し、これらの知見に基づいてさら  
に研究を進め、本発明を完成した。すなわち、本発明  
は、

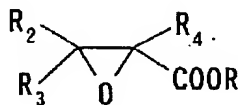
## 1) 式 (I)

## 【化9】



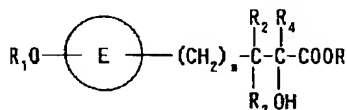
【式中、 $R_1$ は置換されていてもよい炭化水素基または  
置換されていてもよいシリル基を、環Eは芳香環を、 $n$   
は1ないし4の整数を、 $X_1$ はハロゲン原子を示す。】  
で表される化合物またはその塩を、銅塩の存在下、式  
(II)

## 【化10】



【式中、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は、同一または異なって水素原  
子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R$ は炭化  
水素基を示す。】で表される化合物またはその塩と反応  
させることを特徴とする式 (III)

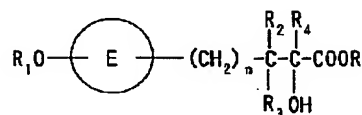
## 【化11】



【式中、各記号は前記と同意義を示す。】で表される化  
合物またはその塩の製造法;

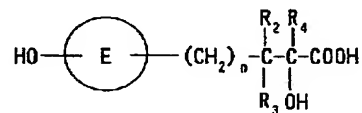
## 2) 前記1) で得られた式 (III)

## 【化12】



【式中、 $R_1$ は置換されていてもよい炭化水素基または  
置換されていてもよいシリル基を、環Eは芳香環を、 $n$   
は1ないし4の整数を、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は、同一または  
異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素  
基を、 $R$ は炭化水素基を示す。】で表される化合物また  
はその塩を酸と接触させることを特徴とする、式 (IV)

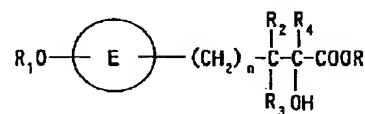
## 【化13】



【式中、各記号は前記と同意義を示す。】で表される化  
合物またはその塩の製造法;

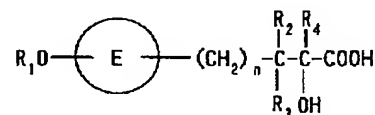
## 3) 前記1) で得られた式 (III)

## 【化14】



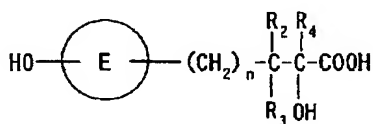
【式中、 $R_1$ は置換されていてもよい炭化水素基または  
置換されていてもよいシリル基を、環Eは芳香環を、 $n$   
は1ないし4の整数を、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は、同一または  
異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素  
基を、 $R$ は炭化水素基を示す。】で表される化合物ま  
たはその塩を塩基と接触させて、式 (V)

## 【化15】



【式中、各記号は前記と同意義を示す。】で表される化  
合物またはその塩を製造し、これを酸と接触させること  
を特徴とする、式 (IV)

## 【化16】



【式中、各記号は前記と同意義を示す。】で表される化  
合物またはその塩の製造法;

## 4) 2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル) ペ

ンタン酸 $n$ -ブチル、その塩またはその光学活性体；

5) 2-ヒドロキシ-5-(4-tert-ブトキシフェニル)ペンタン酸 $n$ -ブチル、その塩またはその光学活性体；

6) 2-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンタン酸、その塩またはその光学活性体；

7) 2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸、その塩またはその光学活性体；および

8) 2-ヒドロキシ-5-(4-tert-ブトキシフェニル)ペンタン酸、その塩またはその光学活性体、などに関する。

【0005】式(I)、(III)、(V)中、 $R_1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば「脂肪族炭化水素基」、「脂環式炭化水素基」、「芳香族炭化水素基」、「芳香族-脂肪族炭化水素基」、「脂環式-脂肪族炭化水素基」などが挙げられる。該「脂肪族炭化水素基」としては、炭素数1~15の直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基、例えば $C_{1-15}$ アルキル基、 $C_{2-15}$ アルケニル基、 $C_{2-15}$ アルキニル基等が挙げられる。前記 $C_{1-15}$ アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、3,3-ジメチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。なかでも、 $C_{1-10}$ アルキル基が好ましい。前記 $C_{2-15}$ アルケニル基としては、例えばビニル、1-プロペニル、2-プロペニル(アリル=allyl)、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニルなどが挙げられる。なかでも、 $C_{2-10}$ アルケニル基が好ましい。前記 $C_{2-15}$ アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなどが挙げられる。なかでも、 $C_{2-10}$ アルキニル基が好ましい。

【0006】該「脂環式炭化水素基」としては、炭素数3~12の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えば $C_{3-12}$ シクロアルキル基、 $C_{3-12}$ シクロアルケニル基、 $C_{5-12}$ シクロアルカジエニル基等が挙げられる。前記 $C$

$_{3-12}$ シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、ビスシクロ[3.2.1]オクチル、ビスシクロ[3.2.2]ノニル、ビスシクロ[3.3.1]ノニル、ビスシクロ[4.2.1]ノニル、ビスシクロ[4.3.1]デシルなどが挙げられる。なかでも、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基が好ましい。前記 $C_{3-12}$ シクロアルケニル基としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。なかでも、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル基が好ましい。前記 $C_{3-12}$ シクロアルカジエニル基としては、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。なかでも、 $C_{3-10}$ シクロアルカジエニル基が好ましい。

【0007】該「芳香族炭化水素基」としては、炭素数6から20の単環式あるいは縮合多環式芳香族炭化水素基などが挙げられる。具体的には、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニルなどが挙げられる。なかでも $C_{6-10}$ アリール基が好ましく、とりわけフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。該「芳香族-脂肪族炭化水素基」としては、例えば $C_{7-19}$ アラールキル基などが挙げられる。なかでも、 $C_{7-9}$ フェニルアルキル(例、ベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピルなど)、 $C_{11-13}$ ナフチルアルキル(例、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\alpha$ -ナフチルエチルなど)、アントリルメチル、トリチル等が好ましい。該「脂環式-脂肪族炭化水素基」としては、例えば $C_{3-10}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル- $C_{1-4}$ アルキル基などが挙げられる。前記 $C_{3-10}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ アルキル基としては、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルメチル、シクロヘプチルエチルなどが挙げられる。前記 $C_{3-10}$ シクロアルケニル- $C_{1-4}$ アルキル基としては、例えば2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチルなどが挙げられる。

【0008】前記 $R_1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」は、置換可能な任意の位置に1~5個、好ましくは1~3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば芳香族複素環基、非芳香族複素環基、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、アシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、エステル化

されていてもよいカルボキシル基、アミジノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロソ基が挙げられる。

【0009】芳香族複素環基としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5～7員の芳香族複素環基またはその縮合環基が挙げられる。芳香族複素環基の好適な例としては、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの芳香族単環式複素環基；例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、アリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジニル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジニル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニルなどの芳香族縮合複素環基などが挙げられる。

【0010】非芳香族複素環基としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する3～7員の非芳香族複素環基が挙げられる。非芳香族複素環基の好適な例としては、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノなどが挙げられる。ハロゲン原子の例としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。置換されていてもよいアミノ基としては、例えば $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基（例、フェニル）、 $C_{1-11}$ アシル基（例、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{6-10}$ アリール-カルボニル基）および芳香族複素環カルボニル基（例、ニコチノイル）から選ばれる置換基を1個または2個有していてもよいアミノ基の好適な例としては、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ニコチノイルアミノなどが挙げられる。

【0011】アシル基としては、例えば炭素数1～13のアシル基、例えばホルミル、 $C_{1-10}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{2-10}$ アルケニル-カルボニル基、 $C_{3-12}$ シクロアルキル-カルボニル基、 $C_{3-12}$ シクロアルケニル-カルボニル基、 $C_{6-12}$ アリール-カルボニル基、芳香族複素環カルボニル基等が挙げられる。 $C_{1-10}$ アルキル-カルボニル基の好適な例としては、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイルなどが挙げられる。 $C_{2-10}$ アルケニル-カルボニル基の好適な例としては、アクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル等が挙げられる。 $C_{3-12}$ シクロアルキル-カルボニル基の好適な例としては、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル等が挙げられる。 $C_{3-12}$ シクロアルケニル-カルボニル基の好適な例としては、2-シクロヘキセンカルボニル等が挙げられる。 $C_{6-12}$ アリール-カルボニル基の好適な例としては、ベンゾイル、ナフトイル等が挙げられる。芳香族複素環カルボニル基の好適な例としては、ニコチノイル等が挙げられる。

【0012】置換されていてもよいヒドロキシ基としては、例えばヒドロキシ、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいシリル- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-10}$ シクロアルキルオキシ基、 $C_{2-10}$ アルケニルオキシ基、 $C_{3-10}$ シクロアルケニルオキシ基、 $C_{7-10}$ アラリルオキシ基、 $C_{2-13}$ アシルオキシ基、 $C_{6-14}$ アリールオキシ基等が挙げられる。 $C_{1-10}$ アルコキシ基の好適な例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、t.-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ等が挙げられる。 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基の好適な例としては、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ等が挙げられる。 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいシリル- $C_{1-6}$ アルコキシ基の好適な例としては、トリメチルシリルメトキシ、トリメチルシリルエトキシ、ト

リエチルシリルメトキシ、トリエチルシリルエトキシ等が挙げられる。 $C_{3-10}$ シクロアルキルオキシ基の好適な例としては、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。 $C_{2-10}$ アルケニルオキシ基の好適な例としては、アリル (allyl) オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ等が挙げられる。 $C_{3-10}$ シクロアルケニルオキシ基の好適な例としては、2-シクロペンテニルオキシ、2-シクロヘキセニルオキシ等が挙げられる。 $C_{7-10}$ アラルキルオキシ基の好適な例としては、フェニル- $C_{1-4}$ アルキルオキシ (例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど) 等が挙げられる。 $C_{2-13}$ アシルオキシ基の好適な例としては、 $C_{1-10}$ アルキル-カルボニルオキシ基 (例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ヒバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ、オクタノイルオキシ) などが挙げられる。 $C_{6-14}$ アリールオキシ基の好適な例としては、フェノキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。

【0013】置換されていてもよいチオール基としては、例えばチオール、 $C_{1-10}$ アルキルチオ基、 $C_{3-10}$ シクロアルキルチオ基、 $C_{2-10}$ アルケニルチオ基、 $C_{3-10}$ シクロアルケニルチオ基、 $C_{7-10}$ アラルキルチオ基、 $C_{2-13}$ アシルチオ基、 $C_{6-14}$ アリールチオ基などが挙げられる。 $C_{1-10}$ アルキルチオ基の好適な例としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ等が挙げられる。 $C_{3-10}$ シクロアルキルチオ基の好適な例としては、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等が挙げられる。 $C_{2-10}$ アルケニルチオ基の好適な例としては、アリル (allyl) チオ、クロチルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ等が挙げられる。 $C_{3-10}$ シクロアルケニルチオ基の好適な例としては、2-シクロペンテニルチオ、2-シクロヘキセニルチオ等が挙げられる。 $C_{7-10}$ アラルキルチオ基の好適な例としては、フェニル- $C_{1-4}$ アルキルチオ (例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど) 等が挙げられる。 $C_{2-13}$ アシルチオ基の好適な例としては、 $C_{1-10}$ アルキル-カルボニルチオ基 (例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ、バレリルチオ、イソバレリルチオ、ヒバロイルチオ、ヘキサノイルチオ、ヘプタノイルチオ、オクタノイルチオ) などが挙げられる。 $C_{6-14}$ アリールチオ基の好適な例としては、フェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる。

【0014】エステル化されていてもよいカルボキシル基としては、例えば $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、 $C_{7-10}$ アラルキルオキシ-カルボニル基、 $C_{6-14}$ アリ-

ルオキシ-カルボニル基等が挙げられる。 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基の好適な例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等が挙げられる。 $C_{7-10}$ アラルキルオキシ-カルボニル基の好適な例としては、ベンジルオキシカルボニル等が挙げられる。 $C_{6-14}$ アリールオキシ-カルボニル基の好適な例としては、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニル等が挙げられる。

【0015】 $R_1$ で示される「置換されていてもよいシリル基」としては、例えば $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいシリル基などが挙げられる。該「置換されていてもよいシリル基」の好適な例としては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル等が挙げられる。

【0016】 $R_1$ の具体例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、ベンジルオキシメチル、メチルチオメチル、フェニルチオメチル、フェナシル、シクロプロピルメチル、ベンジル、ニトロベンジル、2,6-ジメチルベンジル、4-メトキシベンジル、2,6-ジクロロベンジル、9-アントリルメチル、4-ピコリル、トリチル等が挙げられる。

【0017】 $R_1$ は、好ましくは $C_{1-15}$ アルキル基、さらに好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの $C_{1-4}$ アルキル基である。とりわけ、メチル、tert-ブチルなどが好ましい。

【0018】式(I)、(III)、(IV)、(V)中、環Eで示される「芳香環」としては、「芳香族炭化水素」および「芳香族複素環」が挙げられる。「芳香族炭化水素」としては、例えば炭素数6から20の単環式あるいは縮合多環式芳香族炭化水素が挙げられる。「芳香族炭化水素」の好適な例としては、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、アセナフチレン、ビフェニルなどが挙げられる。「芳香族複素環」としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5〜7員の芳香族複素環およびその縮合環が挙げられる。「芳香族複素環」の好適な例としては、フラン、チオフエン、ピロリン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ビリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジンなどの芳香族単環式複素環基；例えばベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾ[b]チオフエン、インドール、イソイ

ンドール、1H-インダゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、1,2-ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、1,2-ベンゾイソチアゾール、1H-ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フトラジン、ナフチリジン、プリン、プテリジン、カルバゾリン、 $\alpha$ -カルボリン、 $\beta$ -カルボリン、 $\gamma$ -カルボリン、アクリジン、フェノキサジン、フェノチアジン、フェナジン、フェノキサジンなどの芳香族縮合複素環などが挙げられる。

【0019】環Eで示される「芳香環」は、好ましくは「芳香族炭化水素」であり、特に好ましくはベンゼンなどである。式(I)、(III)、(IV)、(V)中、nは1ないし4の整数を示す。nは、特に好ましくは2である。式(I)中、 $X_1$ で表されるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。なかでも、塩素および臭素が好ましい。

【0020】式(II)、(III)、(IV)、(V)中、 $R_2$ 、 $R_3$ または $R_4$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 $R_1$ として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」が挙げられる。該「置換されていてもよい炭化水素基」は、好ましくは脂肪族炭化水素基であり、さらに好ましくは $C_{1-10}$ アルキル基または $C_{2-10}$ アルケニル基である。 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は、特に好ましくは水素原子である。

【0021】式(II)、(III)中、Rで示される「炭化水素基」としては、前記 $R_1$ として例示した「炭化水素基」が挙げられる。Rは、好ましくは脂肪族炭化水素基であり、さらに好ましくは $C_{1-10}$ アルキル基である。Rは、特に好ましくはブチルである。

【0022】式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)で表される化合物は、塩として用いてもよい。このような塩としては、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性

アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

【0023】式(I)で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(I)と略記することがある〕の好適な例としては、p-メトキシフェネチルマグネシウムブロマイド；p-tert-ブトキシフェネチルクロライドが挙げられる。式(II)で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(II)と略記することがある〕の好適な例としては、グリシド酸n-ブチルが挙げられる。化合物(I)は、光学活性体であることが好ましく、このような光学活性体としては、(R)-(+)-グリシド酸n-ブチル、(S)-(-)-グリシド酸n-ブチルが挙げられる。なかでも、(R)-(+)-グリシド酸n-ブチルが好ましい。式(II)で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(II)と略記することがある〕の好適な例としては、2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-ペンタン酸n-ブチル；2-ヒドロキシ-5-(4-tert-ブトキシフェニル)-ペンタン酸n-ブチルが挙げられる。化合物(III)は、光学活性体であることが好ましく、このような光学活性体としては、(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-ペンタン酸n-ブチル；(S)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-ペンタン酸n-ブチル；(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-tert-ブトキシフェニル)-ペンタン酸n-ブチル；(S)-2-ヒドロキシ-5-(4-tert-ブトキシフェニル)-ペンタン酸n-ブチルなどが挙げられる。なかでも、(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-ペンタン酸n-ブチル；(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-tert-ブトキシフェニル)-ペンタン酸n-ブチルが好ましい。式(IV)で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(IV)と略記することがある〕の好適な例としては、2-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ペンタン酸が挙げられる。化合物(IV)は、光学活性体であることが好ましく、このような光学活性体としては、(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ペンタン酸、(S)-2-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ペンタン酸などが挙げられる。なかでも、(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ペンタン酸が好ましい。式(V)で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(V)と略記することがある〕の好適な例としては、2-ヒドロキシ-5-(4-tert-ブトキシフェニル)-ペンタン酸；2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-ペンタン酸などが挙げられる。化合物(V)は、光学活性体であることが好ましく、このような光学活性体としては、(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-tert-ブトキシフェニル)-ペンタン酸；(S)-2-ヒドロキシ-5-(4-tert-ブトキシフェニル)-ペンタン酸；

(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸; (S)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸などが挙げられる。なかでも、(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-tert-ブトキシフェニル)ペンタン酸; (R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸が好ましい。

【0024】化合物(I)は、例えば式(Ia)

【化17】



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩と金属マグネシウムとを反応させることによって製造することができる。式(Ia)で表される化合物の塩としては、前記式(I)で表される化合物の塩と同様のものが挙げられる。本反応は、不活性ガスの雰囲気下、反応に悪影響を及ぼさない無水溶媒中で行われる。本反応は、例えば反応に悪影響を及ぼさない無水溶媒に、活性化させた金属マグネシウムを加え、得られる混合液をかき混ぜながら、化合物(Ia)を滴下することによって行われる。不活性ガスとしては、例えば窒素、ヘリウム、アルゴンなどが挙げられる。なかでも、窒素が好ましい。反応に悪影響を及ぼさない無水溶媒としては、例えばジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1,4-あるいは1,3-ジオキサン、モノグライム、ジグライムなどのエーテル類が挙げられる。とりわけ、テトラヒドロフランが好ましい。溶媒の使用量は、化合物(Ia)に対して、通常1~100倍容量、好ましくは1~20倍容量である。金属マグネシウムの使用量は、化合物(Ia)に対して、通常0.5~5倍モル、好ましくは1~2倍モルである。本反応において、反応を促進する目的で、金属マグネシウムの活性化剤を用いてもよい。該活性化剤としては、例えばヨウ素、ヨウ化メチル、臭化エチル、ジブロモエタンなどが挙げられる。活性化剤の使用量は、化合物(I)に対して、通常0.001~2倍モル、好ましくは0.01~1倍モルである。反応温度は、通常-50℃~溶媒の沸点、好ましくは、-10℃から溶媒の沸点である。反応時間は、反応温度などにより異なるが、通常10分~24時間、好ましくは30分~10時間である。また、反応温度は、反応系の温度を前記した反応温度内に保つことによっても決定される。このようにして得られた化合物(I)は、反応混合物から、自体公知の手段、例えばろ過、晶出、再結晶、蒸留などの手段を用いることによって、精製することができる。化合物(I)は、水分および酸素に対して不安定であるため、反応混合物から余剰のマグネシウムをろ去して得られる反応液をそのまま次の反応に用いることが好ましい。

【0025】化合物(Ia)は、公知化合物であり、自体公知の方法によって製造することができる。化合物

(II)は、公知化合物であり、自体公知の方法によって製造することができる。

【0026】化合物(III)は、反応に悪影響を及ぼさない無水溶媒中、銅塩の存在下、化合物(I)と化合物(II)とを反応させることによって製造することができる。反応に悪影響を及ぼさない無水溶媒としては、例えばジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1,4-あるいは1,3-ジオキサン、モノグライム、ジグライムなどのエーテル類; ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類などが挙げられる。これら溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。とりわけ、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-あるいは1,3-ジオキサン、モノグライム、ジグライムなどのエーテル類を単独溶媒として用いることが好ましい。溶媒は、特に好ましくはテトラヒドロフランである。溶媒の使用量は、化合物(I)に対し通常1~100倍容量、好ましくは1~20倍容量である。銅塩としては、例えば式:  $CuX_a$  または  $Cu(X_a)_2$  [  $X_a$  はハロゲン原子またはシアノ基を示す ] で表される化合物;  $Li_2CuCl_4$  などが用いられる。ここで、 $X_a$  で示されるハロゲン原子としては、前記  $X_1$  として例示したハロゲン原子が挙げられる。銅塩は、好ましくは、臭化第一銅、ヨウ化第一銅、塩化第一銅、青酸第一銅などである。とりわけ臭化第一銅、塩化第一銅が好ましい。銅塩の使用量は、化合物(I)に対して、通常0.001~20当量、好ましくは0.01~5当量、さらに好ましくは0.02~2当量である。本反応は、得られる化合物(III)を安定に保つため、不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。該不活性ガスとしては、前記化合物(I)の製造の際に用いられたものが用いられる。反応温度は、-50℃~溶媒の沸点、好ましくは-20℃~溶媒の沸点である。反応時間は、反応温度などにより異なるが、通常10分~24時間、好ましくは15分~10時間である。このようにして得られた化合物(III)は、反応混合物から、自体公知の手段、例えば抽出、濃縮(減圧濃縮を含む)、中和、ろ過、晶出、再結晶、蒸留、転溶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーなどの手段を用いることによって、単離精製することができる。

【0027】化合物(III)を、酸と接触させることにより、化合物(IV)を製造することができる。本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。このような溶媒としては、例えば水; ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類; ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、モノグライム、ジグライムなどのエーテル類; クロロホルム、ジクロロメタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類; メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール



ール、2-ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール、シクロヘキサノールなどのアルコール類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。溶媒の使用量は、化合物(III)に対して、通常0~100倍(v/w)、好ましくは0~20倍である。酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、過塩素酸、フッ化水素酸、ヨウ化水素酸などのハロゲン化水素酸；硫酸、硝酸、リン酸、ホウ酸などの鉱酸類；p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などのスルホン酸類；酢酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸などのカルボン酸類；メチルメルカプタン、エチルメルカプタン、プロピルメルカプタンなどのメルカプタン類；式： $B(X_1)_3$ あるいは $Al(X_1)_3$  ( $X_1$ は前記と同意義を示す)で表わされるルイス酸などが挙げられる。酸の使用量は、化合物(III)に対して、通常0.01~100モル当量、好ましくは0.01~10モル当量である。なお、酸としてメルカプタン類を用いる場合、反応は、前記した鉱酸類の存在下に行われる。メルカプタン類の使用量は、化合物(III)に対して、好ましくは1~10モル当量、さらに好ましくは1~3モル当量である。反応温度は、通常-50℃~溶媒の沸点、好ましくは-10℃~溶媒の沸点である。反応時間は、30分から50時間、好ましくは30分~24時間である。このようにして得られた化合物(IV)は、反応混合物から、自体公知の手段、例えば抽出、濃縮(減圧濃縮を含む)、中和、ろ過、晶出、再結晶、蒸留、転溶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーなどの手段を用いることによって、単離精製することができる。

【0028】化合物(III)を、塩基と接触させることにより、化合物(V)を製造することができる。本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。このような溶媒としては、前記化合物(III)と酸との反応の際に用いた溶媒と同様のものが用いられる。溶媒の使用量は、化合物(III)に対して、0~100倍(v/w)、好ましくは0~20倍である。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムなどのアルカリ金属重炭酸塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属などのような無機塩基が挙げられる。なかでも、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属が好ましい。塩基の使用量は、化合物(III)に対して、通常0.5~20当量、好ましくは1~5当量である。反応温度は、通常-50℃~溶媒の沸点、好ましくは-10℃~溶媒の沸点である。反応時間は、通常30分~50時間、好ましくは30分~24時間である。このようにして得られた化合物(V)は、反応混合物から、自体公知の手段、例えば抽出、濃縮(減圧濃縮を含む)、中和、ろ過、晶出、再結晶、蒸留、転溶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーなどの手段を用いることによって、単離精製することができ

る。

【0029】上記した化合物(V)を、酸と接触させることにより、化合物(IV)を製造することができる。本反応は、前記した化合物(III)を酸と接触させることにより化合物(IV)を製造する場合と同様にして行われる。このようにして得られた化合物(IV)は、反応混合物から、自体公知の手段、例えば抽出、濃縮(減圧濃縮を含む)、中和、ろ過、晶出、再結晶、蒸留、転溶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーなどの手段を用いることによって、単離精製することができる。

【0030】本発明の製造法により得られる化合物(II I)、(V)などは、例えばEP-A612743などに記載の反応に付すことによって、糖尿病治療薬などの医薬として有用なオキサゾリジン誘導体を製造することができる。

#### 【0031】

【発明の実施の形態】以下に、参考例並びに実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

#### 【実施例】参考例1

p-メトキシフェネチルブロマイド [化合物(I a)] の製造

p-メトキシフェネチルアルコール200gとトルエン1000mlの混合液に、氷冷下で三臭化リン355.7gを滴下した。得られる混合液を90℃で1時間攪拌後、氷冷下で水1000mlを滴下した。水層を分離後、トルエン層を0.1N-NaOH 1000ml×2、水1000mlで洗浄した。トルエン層を減圧下濃縮し250.7gの油状物を得た。この油状物を減圧下蒸留(90~102℃/2mm)し、p-メトキシフェネチルブロマイドを含む無色油状物225.0gを得た。(収率78.1%)  
<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.10ppm(3H, t), 3.53ppm(3H, t), 3.79ppm(3H, s), 6.86ppm(2H, d), 7.13ppm(2H, d)

#### 【0032】実施例1

(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-ペンタン酸n-ブチル [化合物(III)] の製造  
 窒素雰囲気下、マグネシウム0.97gにp-メトキシフェネチルブロマイド4.30gとテトラヒドロフラン40mLを添加した。発熱を確認後、反応液を還流下2.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、残存したマグネシウムを除去し、p-メトキシフェネチルマグネシウムブロマイドのテトラヒドロフラン溶液を得た。一方、窒素雰囲気下、(R)-(+)-グリシド酸n-ブチル5.76g、臭化第一銅2.87g及びテトラヒドロフラン60mLを混合した。得られる混合液に、0℃以下で、前記したp-メトキシフェネチルマグネシウムブロマイドのテトラヒドロフラン溶液の全量を滴下し、同温度で30分間反応させた。反応液に、氷冷下、2N-HCl水溶液120mLを添加し、酢酸エチル120mLで抽出した。有機層を、水60mLで2回、飽和食塩水60mLで

1 回洗浄後、減圧下濃縮し、緑黄色の油状物 9.86 g を得た。該油状物をカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/n-ヘキサンで溶出した。有効部分〔薄層クロマトグラム (展開液: 酢酸エチル/n-ヘキサン) により分離されるほぼ 1 スポットのフラクション〕を減圧下濃縮し、油状物 4.93 g を得た。該油状物を減圧下蒸留 (80~135°C/2 mmHg) し、(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-ペンタン酸 n-ブチルを含む黄褐色油状物 1.49 g を得た。(収率 26.6%)

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.9ppm (3H, t), 1.3-1.5ppm (2H, m), 1.5-1.8ppm (6H, m), 2.6ppm (2H, dd), 2.8ppm (1H, s), 3.8ppm (3H, s), 4.1-4.2ppm (3H, m), 6.8ppm (2H, d), 7.1ppm (2H, d)

#### 【0033】実施例 2

(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-ペンタン酸ブチル〔化合物 (III)〕の製造  
窒素雰囲気下、マグネシウム 10.2 g に、参考例 1 で得た p-メトキシフェネチルブロマイド 7.5 g とテトラヒドロフラン 150 mL を添加した。発熱を確認後、反応液に、p-メトキシフェネチルブロマイド 67.5 g とテトラヒドロフラン 150 mL の混合溶液を、50°C 以下で約 50 分間かけて滴下した。得られる混合液を約 40 分間かけて室温まで冷却後、残存したマグネシウムを除去し、p-メトキシフェネチルマグネシウムブロマイドのテトラヒドロフラン溶液を得た。この溶液の一部をとり、塩酸を加えた後、塩酸の消費量を滴定法で測定することにより、p-メトキシフェネチルマグネシウムブロマイドの生成率が 95% であることを確認した。一方、窒素雰囲気下、(R)-(+)-グリシド酸 n-ブチル 50.3 g、臭化第一銅 50.0 g 及びテトラヒドロフラン 500 mL を混合した。得られる混合液に、10°C 以下で前記した p-メトキシフェネチルマグネシウムブロマイドのテトラヒドロフラン溶液の全量を滴下し、同温度で 1 時間反応させた。反応液に、氷冷下、10% 塩化アンモニウム水溶液 1500 mL を添加後、酢酸エチル 1500 mL で抽出した。有機層を 10% 塩化アンモニウム水溶液 1500 mL で 2 回、10% 食塩水 1500 mL で 2 回洗浄後、減圧下濃縮し、緑黄色の油状物 102.3 g を得た。該油状物を減圧下蒸留 (165~184°C/1 mmHg) し、(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸 n-ブチルを含む黄褐色油状物 61.2 g を得た。

#### 【0034】実施例 3

(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-ペンタン酸 n-ブチル〔化合物 (III)〕の製造  
窒素雰囲気下、マグネシウム 2.03 g に p-メトキシフェネチルブロマイド 9.0 g とテトラヒドロフラン 45 mL を添加した。発熱を確認後、反応液を還流下 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、残存したマグネ

シウムを除去し、p-メトキシフェネチルマグネシウムブロマイドのテトラヒドロフラン溶液を得た。一方、窒素雰囲気下、(R)-(+)-グリシド酸 n-ブチル 12.0 g、ヨウ化第一銅 7.96 g 及びテトラヒドロフラン 60 mL を混合した。反応液に、0°C 以下で、前記した p-メトキシフェネチルマグネシウムブロマイドのテトラヒドロフラン溶液の全量を滴下した。同温度で 1 時間反応させた後、更に室温で 1 時間反応させた。反応液に、氷冷下、10% 塩化アンモニウム水溶液 105 mL を添加し、酢酸エチル 105 mL で抽出した。有機層を、10% 塩化アンモニウム水溶液 55 mL、水 55 mL 及び飽和食塩水 55 mL で順次洗浄後、減圧下濃縮し、(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸 n-ブチルを含む黄褐色油状物 17.1 g を得た。

#### 【0035】実施例 4

(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)-ペンタン酸 n-ブチル〔化合物 (III)〕の製造  
窒素雰囲気下、マグネシウム 2.03 g に p-メトキシフェネチルブロマイド 9.0 g とテトラヒドロフラン 45 mL を添加した。発熱を確認後、反応液を還流下 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、残存したマグネシウムを除去し、p-メトキシフェネチルマグネシウムブロマイドのテトラヒドロフラン溶液を得た。一方、窒素雰囲気下、(R)-(+)-グリシド酸 n-ブチル 12.0 g、塩化第一銅 4.14 g 及びテトラヒドロフラン 60 mL を混合した。得られる混合液に、0°C 以下で、前記した p-メトキシフェネチルマグネシウムブロマイドのテトラヒドロフラン溶液の全量を滴下した。同温度で 1 時間反応させた後、さらに室温で 1 時間反応させた。反応液に、氷冷下、10% 塩化アンモニウム水溶液 105 mL を添加し、酢酸エチル 105 mL で抽出した。有機層を、10% 塩化アンモニウム水溶液 55 mL で 2 回、水 55 mL 及び飽和食塩水 55 mL で 2 回順次洗浄後、減圧下濃縮して、(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸 n-ブチルを含む黄褐色油状物 17.3 g を得た。

#### 【0036】実施例 5

(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンタン酸〔化合物 (IV)〕の製造  
実施例 2 で得られた (R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸 n-ブチル 60.0 g と 48% 臭化水素酸 180 mL の混合液を 100°C で 4 時間攪拌した。反応液を 10°C 以下に冷却後、30% 水酸化ナトリウム水溶液を滴下した。得られる混合液を tert-ブチルメチルエーテル 300 mL で 2 回洗浄後、水層に白塩酸 18 mL を添加し、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。tert-ブチルメチルエーテル層を減圧下濃縮し、(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンタン酸を含む赤褐色の油状物 37.2 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.38ppm (4H, m), 2.27ppm (2H, m), 3.74ppm (1H, s), 6.48ppm (2H, d), 6.78ppm (2H, d), 8.94ppm (1H, bs)

#### 【0037】実施例6

(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-tert-ブトキシフェニル)ペンタン酸n-ブチル [化合物(III)]の製造

窒素雰囲気下、マグネシウム13.71gにp-tert-ブトキシフェニルクロライド20gとテトラヒドロフラン 200mLを添加した。得られる混合液を攪拌後、加熱還流し、発熱反応が弱まったところで、同温度(70~74℃)付近を維持しながら、p-tert-ブトキシフェニルクロライド 80gを滴下した。反応液を、テトラヒドロフラン50mLで洗浄後、同温度付近で約20分間維持し、ついで室温付近に冷却した。残存したマグネシウムを除去し、p-tert-ブトキシフェニルマグネシウムクロライドのテトラヒドロフラン溶液を得た。この溶液の一部をとり、塩酸を加えた後、塩酸の消費量を滴定法で測定することにより、p-tert-ブトキシフェニルマグネシウムクロライドの生成率がほぼ100%であることを確認した。一方、窒素雰囲気下、(R)-(+)-グリシド酸 n-ブチル68.01g、塩化第一銅46.53gおよびテトラヒドロフラン350mLを混合した。得られる混合液を冷却し、10℃以下に保ちながら、前記したp-tert-ブトキシフェニルマグネシウムクロライドのテトラヒドロフラン溶液の全量を滴下した。反応液を、同温度付近を保ちながら30分間攪拌後、室温まで昇温して1時間攪拌した。反応液を再び10℃以下に冷却し、10%塩化アンモニウム水溶液1Lを添加後、トルエン2Lを加えて静置分液した。有機層を、10%塩化アンモニウム水溶液1Lで3回、10%食塩水1Lで順次洗浄後、加熱減圧下濃縮し、やや青みを帯びた黄色油状物150.25gを得た。(収率74.2%)

該油状物の一部をシリカゲルクロマトグラム(展開溶媒:ヘキサン:ジイソプロピルエーテル=1:1)に付し、有効部分[薄層クロマトグラム(展開液:酢酸エチル/n-ヘキサン)により分離されるほぼ1スポットのフラクション]を濃縮し、目的物の生成を確認した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93ppm (t 3H), 1.3-1.4ppm (m 11H), 2.6ppm (m 2H), 2.75ppm (d 1H), 4.2ppm (m 3H), 6.85ppm (d 2H), 7.0ppm (d 2H)

#### 【0038】実施例7

(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-tert-ブトキシフェニル)ペンタン酸n-ブチル [化合物(III)]の製造

窒素雰囲気下、マグネシウム2.74gにテトラヒドロフラン40mLを添加した。得られる混合液を攪拌後、加熱還流下にp-tert-ブトキシフェニルクロライド 20gをテトラヒドロフラン10mLに溶解した溶液の半量を滴下し、発熱反応が弱まったところで、同温度(70~74℃)付近を維持しながら、p-tert-ブトキシフェニルクロ

ライドのテトラヒドロフラン溶液を滴下した。反応液を同温度付近で約60分間維持した後、室温付近に冷却し、残存マグネシウムを分離して、p-tert-ブトキシフェニルマグネシウムクロライドのテトラヒドロフラン溶液を得た。一方、窒素雰囲気下、(R)-(+)-グリシド酸 n-ブチル13.79g、塩化第一銅0.47gおよびテトラヒドロフラン70mLを混合した。得られる混合液を攪拌後、冷却し、10℃以下に保ちながら、前記したp-tert-ブトキシフェニルマグネシウムクロライドのテトラヒドロフラン溶液の全量を滴下した。反応液を、同温度付近を保ちながら30分間攪拌した後、室温まで昇温して1時間攪拌した。反応液を、再び10℃以下に冷却し、10%塩化アンモニウム水溶液200mLを滴下後、トルエン200mLを加えて静置分液した。有機層を、10%塩化アンモニウム水溶液200mL、水100mLで順次洗浄後、加熱減圧下濃縮し、

(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-tert-ブトキシフェニル)ペンタン酸n-ブチル 22.7g(収率74.8%)を含む、やや青みを帯びた黄色油状物30.8gを得た。

#### 【0039】実施例8

(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-tert-ブトキシフェニル)ペンタン酸 [化合物(V)]の製造  
実施例6で得られた(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-tert-ブトキシフェニル)ペンタン酸n-ブチル51.6gにメタノール160mL、2N-水酸化ナトリウム溶液160mLを加え、50℃付近で2時間加熱した。反応液を冷却後、加熱減圧下にメタノールを留去し、水160mLを加え、ジイソプロピルエーテル100mLで2回抽出した。15℃以下で2N-塩酸溶液を用いて水層のpHを1.5とし、水層をジイソプロピルエーテル150mLで2回抽出した。有機層を10%塩化アンモニウム水溶液150mLで2回洗浄後、加熱減圧下に濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテル100mLで結晶化し、(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-tert-ブトキシフェニル)ペンタン酸を得た。(25.14g、含量99%、収率79%)

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.3ppm (9H, s), 1.7-1.8ppm (4H, m), 2.6ppm (2H, t), 4.2ppm (1H, dt), 6.8ppm (2H, d), 7.0ppm (2H, d)

#### 【0040】実施例9

(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンタン酸 [化合物(IV)]の製造  
実施例8で得られた(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-tert-ブトキシフェニル)ペンタン酸 23.64gに4N-塩酸溶液240mLを加え、25℃付近で1.5時間攪拌した。得られる混合液をn-ブチルメチルエーテル120mLで2回抽出した。有機層を、水100mLで2回洗浄後、加熱減圧下に濃縮し、(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンタン酸を油状物として得た。(23.96g、含量70%、収率90%)

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.38ppm (4H, m), 2.27ppm (2H, m), 3.74ppm (1H, s), 6.48ppm (2H, d), 6.79ppm (2

H, d), 8.94ppm(1H, bs)

【0041】実施例10

(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸 [化合物(V)]の製造

(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸n-ブチル40.27gにメタノール151mL、2N-水酸化ナトリウム溶液75.7mLを加え、50℃付近で1.5時間加熱した。加熱減圧下にメタノールを留去し、残さに水150mLを加え、ジイソプロピルエーテル100mLで2回抽出した。15℃以下で2N-塩酸溶液を用いて、水層のpHを1.8としジイソプロピルエーテル100mLで2回抽出した。有機層を10%塩化アンモニウム水溶液50mLで2回、水100mLで順次洗浄後、加熱減圧下に濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテル40mLで結晶化し、(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸を得た。(8.09g、含量100%、収率48%)

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:1.7-2.0ppm(4H, m), 2.6ppm(2H, t), 3.8ppm(3H, s), 4.2ppm(1H, dt), 6.8ppm(2H, d),

7.1ppm(2H, d)

【0042】実施例11

(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンタン酸 [化合物(IV)]の製造

実施例10で得られた(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸 7.5gに48%臭化水素酸11.7mLを加え、100℃付近で7時間加熱した。反応液を25℃以下に冷却後、水100mL、t-ブチルメチルエーテル100mLを加えて、静置分液した。有機層を水50mLで2回洗浄後、加熱減圧下に濃縮して、(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンタン酸を油状物として得た。(8.0g、含量58%、収率68%)

【0043】

【発明の効果】本発明の製造法によれば、糖尿病治療薬などの医薬の原料中間体として有用なα-ヒドロキシカルボン酸化合物を、高収率かつ簡便に得ることができ

フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード(参考)
C 07 C 69/734		C 07 C 69/734	Z
// C 07 B 53/00		C 07 B 53/00	C
61/00	3 0 0	61/00	3 0 0
C 07 M 7:00		C 07 M 7:00	

Fターム(参考) 4H006 AA01 AA02 AC46 AC48 AC81  
BA05 BA66 BA69 BJ50 BN10  
BN30 BP30 BS10 KA19  
4H039 CA65 CA66

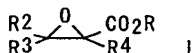
CA data of Reference 23

L6 1 JP2002037761/PN

=> D L6 BIB ABS

L6 ANSWER 1 OF 1 CA COPYRIGHT 2006 ACS on STN  
 AN 136:134581 CA Full-text  
 TI Preparation of aromatic  $\alpha$ -hydroxycarboxylic acids  
 IN Ishida, Toru; Isoue, Yasushi; Nishiyama, Hirohiko; Tajima, Seiji  
 PA Takeda Chemical Industries, Ltd., Japan  
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 12 pp.  
 CODEN: JKXXAF  
 DT Patent  
 LA Japanese  
 FAN. CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 2002037761	A2	20020206	JP 2000-227530	20000724 <--
PRAI	JP 2000-227530		20000724		
OS	CASREACT 136:134581; MARPAT 136:134581				
GI					



AB Title compds.  $R1O(CH_2)_nCR_2R_3CR_4(OH)CO_2R$  [ $R1 =$  (un)substituted hydrocarbyl, silyl;  $R2-R4 = H$ , (un)substituted hydrocarbyl;  $R =$  hydrocarbyl; ring  $E =$  aromatic ring;  $n = 1-4$ ] are prepared by reaction of  $R1O(CH_2)_nMgX1$  ( $R1$ ,  $E$ ,  $n =$  same as above;  $X1 =$  halo) or their salts with glycidates I ( $R2-R4$ ,  $R =$  same as above) or their salts in the presence of Cu salts. Bu (R)-(+)-glycidate was reacted with p-methoxyphenethylmagnesium bromide in the presence of CuBr in THF at  $0^\circ$  for 30 min to give 26.6% Bu (R)-2-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)pentanoate.